

PCT/JP03/12781

06.10.03

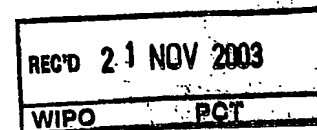
日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2002年10月 7日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2002-294045  
[ST. 10/C]: [JP2002-294045]



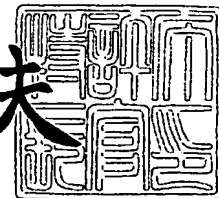
出 願 人  
Applicant(s): 武田薬品工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年11月 6日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特2003-3091697

【書類名】 特許願  
【整理番号】 B02323  
【提出日】 平成14年10月 7日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 9/20  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪府豊中市本町5丁目6の7 武田豊中ハイム305  
    【氏名】 小池 正彦  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町若山台2丁目2番20-204号  
    【氏名】 小山 博義  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪府茨木市白川2丁目6-11  
    【氏名】 濱口 直  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000002934  
    【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100114041  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 高橋 秀一  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100106323  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 関口 陽  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 005142  
    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9909276

【包括委任状番号】 0203423

【プルーフの要否】 要

**【書類名】 明細書****【発明の名称】 固形製剤****【特許請求の範囲】**

【請求項1】 インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とが均一に分散された相を有する、硬度が100ないし400Nである固形製剤。

【請求項2】 活性成分がビグアナイド剤である請求項1記載の固形製剤。

【請求項3】 ビグアナイド剤が塩酸メトフォルミンである請求項2記載の固形製剤。

【請求項4】 インスリン抵抗性改善薬と該インスリン抵抗性改善薬のメジアン径に対するメジアン径の比が0.5ないし10である活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とが均一に分散された相を有する固形製剤。

【請求項5】 活性成分がビグアナイド剤である請求項4記載の固形製剤。

【請求項6】 ビグアナイド剤が塩酸メトフォルミンである請求項5記載の固形製剤。

【請求項7】 インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とが均一に分散された相を有する、インスリン抵抗性改善薬含量の変動係数が6%以下である固形製剤。

【請求項8】 活性成分がビグアナイド剤である請求項7記載の固形製剤。

【請求項9】 ビグアナイド剤が塩酸メトフォルミンである請求項8記載の固形製剤。

【請求項10】 インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とが均一に分散された相を有する、試験液としてpH2.0の塩酸・塩化カリウム緩衝液を用いて37℃、毎分50回転のパドル法による溶出試験を行った際に、30分後に70%以上のインスリン抵抗性改善薬を溶出する固形製剤。

【請求項11】 活性成分がビグアナイド剤である請求項10記載の固形製剤。

【請求項12】 ビグアナイド剤が塩酸メトフォルミンである請求項11記載の固形製剤。

【請求項13】 塩酸ピオグリタゾンと該塩酸ピオグリタゾンのメジアン径に対するメジアン径の比が0.5ないし10である塩酸メトフォルミンとが均一に分散され

た相を有する固形製剤。

【請求項 14】 フィルムコーティングされている請求項 13 記載の固形製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、糖尿病治療薬などとして有用な、インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とを含有する固形製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

チアゾリジンジオンなどのインスリン抵抗性改善薬（インスリンセンシタイザー）と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とを含有する製剤としては、下記の製剤が報告されている。

- 1) インスリン感受性増強剤と、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、アルドース還元酵素阻害剤、ピグアナイド剤、スタチン系化合物、スクアレン合成阻害剤、フィブラート系化合物、LDL 異化促進剤およびアンジオテンシン変換酵素阻害剤の少なくとも一種とを組み合わせてなる医薬（特許文献 1 参照）。
- 2) インスリンセンシタイザー、ピグアナイド抗過血糖薬および製薬上許容し得る担体を含む医薬組成物（特許文献 2、3 参照）。
- 3) チアゾリジンジオン、塩酸メトフォルミンおよび製薬上許容し得る担体を含み、チアゾリジンジオンが塩酸メトフォルミンの表面上に製剤化（formulate）された医薬組成物（特許文献 4 参照）。
- 4) チアゾリジンジオン、塩酸メトフォルミンおよび製薬上許容し得る担体を含み、チアゾリジンジオンと塩酸メトフォルミンとが、それ自身の製薬上許容し得る担体内にそれぞれ分散された医薬組成物（特許文献 5 参照）。
- 5) (a) 活性成分として塩酸ピオグリタゾンまたはその製薬上許容し得る塩を含む第一層と、(b) 該第一層で少なくとも一部が囲まれ、活性成分としてピグアナイドを含む核とからなる核製剤（core formulation）（特許文献 6 参照）。
- 6) インスリンセンシタイザーと抗糖尿病薬を含有する糖尿病治療用組成物（特

許文献 7、8 参照)。

【0003】

【特許文献 1】

欧州特許出願公開第 749751 号明細書

【特許文献 2】

国際公開第 W098/57634 号パンフレット

【特許文献 3】

米国特許出願公開第 2002/0004515 号明細書

【特許文献 4】

国際公開第 W001/35940 号パンフレット

【特許文献 5】

国際公開第 W001/35941 号パンフレット

【特許文献 6】

国際公開第 W001/82875 号パンフレット

【特許文献 7】

米国特許第 6153632 号明細書

【特許文献 8】

国際公開第 W002/04024 号パンフレット

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

糖尿病治療薬などとして有用であり、インスリン抵抗性改善薬の含量均一性、製剤硬度、溶出性などの製剤特性において優れる、インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とを含有する固形製剤の開発が望まれている。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とを含有する固形製剤を製造するに際し、両成分を均一に分散させることによって、インスリン抵抗性改善薬の含量均一性および製剤硬度の優れた固形

製剤が得られることを見出した。本発明者らは、この知見に基づいて、さらに研究を進めた結果、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

- 1) インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とが均一に分散された相を有する、硬度が100ないし400Nである固形製剤；
- 2) 活性成分がビグアナイド剤である前記1)記載の固形製剤；
- 3) ビグアナイド剤が塩酸メトフォルミンである前記2)記載の固形製剤；
- 4) インスリン抵抗性改善薬と該インスリン抵抗性改善薬のメジアン径に対するメジアン径の比が0.5ないし10である活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とが均一に分散された相を有する固形製剤；
- 5) 活性成分がビグアナイド剤である前記4)記載の固形製剤；
- 6) ビグアナイド剤が塩酸メトフォルミンである前記5)記載の固形製剤；
- 7) インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とが均一に分散された相を有する、インスリン抵抗性改善薬含量の変動係数が6%以下である固形製剤；
- 8) 活性成分がビグアナイド剤である前記7)記載の固形製剤；
- 9) ビグアナイド剤が塩酸メトフォルミンである前記8)記載の固形製剤；
- 10) インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とが均一に分散された相を有する、試験液としてpH2.0の塩酸・塩化カリウム緩衝液を用いて37℃、毎分50回転のパドル法による溶出試験を行った際に、30分後に70%以上のインスリン抵抗性改善薬を溶出する固形製剤；
- 11) 活性成分がビグアナイド剤である前記10)記載の固形製剤；
- 12) ビグアナイド剤が塩酸メトフォルミンである前記11)記載の固形製剤；
- 13) 塩酸ピオグリタゾンと該塩酸ピオグリタゾンのメジアン径に対するメジアン径の比が0.5ないし10である塩酸メトフォルミンとが均一に分散された相を有する固形製剤；
- 14) フィルムコーティングされている前記13)記載の固形製剤；などに関する。

【0006】

本発明において用いられるインスリン抵抗性改善薬は、障害を受けているインスリン受容体機能を元に戻し、インスリンの抵抗性を改善する薬剤であればよい。インスリン抵抗性改善薬の具体例としては、以下の化合物またはその塩が挙げられる。

5-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオン (一般名: ピオグリタゾン) ;  
5-[4-[2-(メチル-2-ピリジニルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオン (一般名: ロシグリタゾン) ;  
5-[6-(2-フルオロベンジルオキシ)-2-ナフチル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオン (一般名: ネットグリタゾン) ;  
5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)-2-メトキシ-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズアミド (KRP-297) ;  
4-[4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]ベンジル]イソオキサゾリジン-3,5-ジオン (JTT-501) ;  
FK-614 ; テサグリタザール (Tesaglitazar) (AZ-242) ; ラガグリタザール (Ragaglitazar) (NN-622) ; BMS-298585 ; ONO-5816 ; CS-011 ; BM-13-1258 ; LM-4156 ; MBX-102 ; LY-519818 ; MX-6054 ; LY-510929 ; (E)-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸。

#### 【0007】

上記した化合物の塩としては、薬理学的に許容し得る塩、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属、ならびにアルミニウム、アンモニウムなどとの塩が挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。



無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

インスリン抵抗性改善薬は、好ましくは塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾンなどであり、特に好ましくは塩酸ピオグリタゾンである。

本発明において、インスリン抵抗性改善薬は、2種以上を適宜の割合で組み合わせ用いてもよい。

#### 【0008】

インスリン抵抗性改善薬のメジアン径は、好ましくは1ないし100 $\mu\text{m}$ であり、さらに好ましくは1ないし70 $\mu\text{m}$ である。とりわけ、インスリン抵抗性改善薬が塩酸ピオグリタゾンである場合、塩酸ピオグリタゾンのメジアン径は、好ましくは5ないし25 $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは7ないし21 $\mu\text{m}$ である。

なお、上記した好適なメジアン径は、本発明の固形製剤を製造する際の原料（固形製剤を製造する過程で粉碎することによって得られる粉碎品、賦形剤とともに粉碎することによって得られる混合粉碎品などを含む）として用いられるインスリン抵抗性改善薬に適用される。すなわち、インスリン抵抗性改善薬のメジアン径は、本発明の固形製剤を製造する過程、あるいは製造後の固形製剤を保存する過程で、インスリン抵抗性改善薬の凝集などにより変化していてもよい。

本明細書中、メジアン径とは、重量分布または個数分布において粗粒と細粒とを50%ずつに分割する粒径を意味する。メジアン径は、例えばレーザー回折式粒度分布装置（例、HELOS & RODOS（商品名）（SYMPATEC社製））などの公知の測定機器を用いて測定することができる。

上記した所望のメジアン径を有するインスリン抵抗性改善薬としては、例えば

市販品として入手可能なものを用いればよい。また、メジアン径の大きなインスリン抵抗性改善薬を粉碎することによって、所望のメジアン径を有するインスリン抵抗性改善薬を製造することもできる。ここで、粉碎は、公知の方法にしたがい、例えばカッターミル、ハンマーミル、ジェットミルなどを用いて行われる。

とりわけ、結合力が弱く、メジアン径の比較的大きなインスリン抵抗性改善薬を用いて固形製剤を製造する場合には、十分な製剤硬度を得るために多量の結合剤等の添加剤を用いるなどの工夫が必要である。しかしながら、インスリン抵抗性改善薬のメジアン径を小さくすることにより、多量の結合剤等の添加剤が不要となり、かつ固形製剤中の薬物含量を高くすることができる。

#### 【0009】

本発明において用いられる活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）としては、例えば糖尿病治療薬、糖尿病性合併症治療薬、高脂血症治療薬、降圧剤、抗肥満薬、利尿薬、抗血栓薬などが挙げられる。これらの活性成分は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、抗体であるか、あるいはワクチン等であってもよい。また、活性成分は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

ここで、糖尿病治療薬としては、例えばインスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1等）など）、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ビグアナイド剤〔例、フェンフォルミン、メトフォルミン、ブフォルミンまたはそれらの塩（例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩）等〕、インスリン分泌促進剤〔スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール等）、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、GLP-1等〕、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤（例、NVP-DPP-278、PT-100、NVP-DPP-728、LAF237等）、 $\beta$ 3アゴニスト（例、CL-3

16243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ-40140等)、アミリンアゴニスト(例、プラムリンチド等)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤(例、バナジン酸等)、糖新生阻害剤(例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等)、SGLUT(sodium-glucose cotransporter)阻害剤(例、T-1095等)等が挙げられる。

糖尿病性合併症治療薬としては、例えばアルドース還元酵素阻害剤(例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット(SNK-860)、CT-112等)、神経栄養因子(例、NGF、NT-3、BDNF等)、神経栄養因子産生・分泌促進剤[例、W001/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤(例えば4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-(3-(2-メチルフェノキシ)プロピル)オキサゾールなど)、PKC阻害剤(例、LY-333531等)、AGE阻害剤(例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウム ブロマイド(ALT766)、EXO-226等)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸等)、脳血管拡張剤(例、チアプリド、メキシレチン等)が挙げられる。

#### 【0010】

高脂血症治療薬としては、例えばHMG-CoA還元酵素阻害薬(例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リバンチル、セリバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522またはそれらの塩(例、ナトリウム塩等)など)、フィブラート系化合物(例、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィブログル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラートなど)、スクアレン合成酵素阻害剤(例、W097/10224に記載の化合物、例えば1-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキシ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-

酢酸など)、ACAT阻害剤(例、アバシマイブ(Avasimibe)、エフルシマイブ(Eflucimibe)など)、陰イオン交換樹脂(例、コレスチラミンなど)、プロブコール、ニコチン酸系薬剤(例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(nicritrol)など)、イコサペント酸エチル、植物ステロール(例、ソイステロール(soysterol)、ガンマオリザノール( $\gamma$ -oryzanol)など)などが挙げられる。

降圧剤としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害剤(例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等)、アンジオテンシンII拮抗剤(例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサント、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン等)、カルシウム拮抗剤(例、マニジピン、ニフェジピン、ニカルジピン、アムロジピン、エホニジピン等)、カリウムチャンネル開口薬(例、レブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121など)、クロニジン等が挙げられる。

#### 【0011】

抗肥満薬としては、例えば中枢性抗肥満薬(例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等)、腓りパーゼ阻害薬(例、オルリスタット等)、 $\beta 3$ アゴニスト(例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ-40140等)、ペプチド性食欲抑制薬(例、レプチン、CNTF(毛様体神経栄養因子)等)、コレシストキニンアゴニスト(例、リンチトリプト、FPL-15849等)等が挙げられる。

利尿薬としては、例えばキサンチン誘導体(例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等)、チアジド系薬剤(例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ベンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等)、抗アルドステロン薬剤(例、スピロノラクトン、トリアムテレン等)、炭酸脱水酵素阻害剤(例、アセタゾラミド等)、クロロベンゼンスルホンアミド系薬剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダバミ

ド等)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

抗血栓薬としては、例えばヘパリン(例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)など)、ワルファリン(例、ワルファリンカリウムなど)、抗トロンビン薬(例、アルガトロバン(aragatroban)など)、血栓溶解薬(例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(montepulse)、パミテプラーゼ(pamiteplase)など)、血小板凝集抑制薬(例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルボグレレート(sarpogrelate hydrochloride)など)などが挙げられる。

本発明において用いられる活性成分(インスリン抵抗性改善薬を除く)は、好ましくは糖尿病治療薬、さらに好ましくはビグアナイド剤およびスルホニルウレア剤、特に好ましくはメトフォルミンまたはその塩(好ましくは塩酸メトフォルミン)である。

#### 【0012】

活性成分(インスリン抵抗性改善薬を除く)のメジアン径は、好ましくは0.5ないし1000 $\mu\text{m}$ であり、さらに好ましくは1ないし200 $\mu\text{m}$ である。とりわけ、活性成分がビグアナイド剤(好ましくは塩酸メトフォルミン)である場合、ビグアナイド剤(好ましくは塩酸メトフォルミン)のメジアン径は、好ましくは10ないし100 $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは10ないし80 $\mu\text{m}$ である。

なお、上記した好適なメジアン径は、本発明の固形製剤を製造する際の原料(固形製剤を製造する過程で粉碎することによって得られる粉碎品、賦形剤とともに粉碎することによって得られる混合粉碎品などを含む)として用いられる活性成分(インスリン抵抗性改善薬を除く)に適用される。すなわち、活性成分のメジアン径は、本発明の固形製剤を製造する過程、あるいは製造後の固形製剤を保存する過程で、活性成分の凝集などにより変化していてもよい。

上記した所望のメジアン径を有する活性成分(インスリン抵抗性改善薬を除く)としては、例えば市販品として入手可能なものを用いればよい。また、メジア

径の大きな活性成分を粉碎することによって、所望のメジアン径を有する活性成分を製造することもできる。ここで、粉碎は、公知の方法にしたがい、例えばカッターミル、ハンマーミル、ジェットミルなどを用いて行われる。

とりわけ、結合力が弱く、メジアン径の比較的大きな活性成分を用いて固形製剤を製造する場合には、十分な製剤硬度を得るために多量の結合剤等の添加剤を用いるなどの工夫が必要である。しかしながら、活性成分のメジアン径を小さくすることにより、多量の結合剤等の添加剤が不要となり、かつ固形製剤中の薬物含量を高くすることができる。

#### 【0013】

前記インスリン抵抗性改善薬のメジアン径に対する前記活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）のメジアン径の比は、好ましくは0.5ないし10、さらに好ましくは0.9ないし7である。

このようなメジアン径の比を採用することにより、インスリン抵抗性改善薬と活性成分とをより均一に分散することができる。

なお、上記した好適な比は、本発明の固形製剤を製造する際の原料（固形製剤を製造する過程で粉碎することによって得られる粉碎品、賦形剤とともに粉碎することによって得られる混合粉碎品などを含む）として用いられるインスリン抵抗性改善薬および活性成分に適用される。すなわち、上記した好適な比は、本発明の固形製剤を製造する過程、あるいは製造後の固形製剤を保存する過程で変化していてもよい。

本発明の固形製剤におけるインスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）との最も好ましい組合せは、塩酸ピオグリタゾンと塩酸メトフォルミンとの組合せである。

#### 【0014】

本発明の固形製剤は、インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とが均一に分散された相（部分）を有する。

すなわち、本発明の固形製剤は、インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とが製剤全体に均一に分散された製剤であってもよいし、このような製剤を部分的に含有する製剤、例えば、インスリン抵抗性改善薬

と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とが製剤全体に均一に分散された製剤をコーティングして得られる被覆製剤などであってもよい。

本発明において、固形製剤の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤などが挙げられる。固形製剤の剤形は、好ましくは錠剤である。また、固形製剤の形状は、丸形、キャプレット形、オブロング形等のいずれであってもよい。なお、固形製剤の重量が大きい場合には、服用性の観点からキャプレット形、オブロング形が好ましい。

#### 【0015】

本発明の固形製剤は、製剤技術分野において慣用の添加剤を含有していてもよい。該添加剤としては、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、pH調整剤、界面活性剤、安定化剤、酸味料、香料、流動化剤などが挙げられる。これら添加剤は、製剤技術分野において慣用の量が用いられる。

賦形剤としては、例えばトウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギコデンプン、コメデンプン、部分アルファ化デンプン、アルファ化デンプン、有孔デンプン等のデンプン類；乳糖、果糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビトール等の糖または糖アルコール類；無水リン酸カルシウム、結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウムなどが挙げられる。

崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ等が用いられる。該崩壊剤の使用量は、固形製剤100重量部に対して、好ましくは0.5～25重量部、さらに好ましくは1～15重量部である。

結合剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム末などが挙げられる。該結合剤の使用量は、固形製剤100重量部に対して、好ましくは0.1～50重量部、さらに好ましくは0.5～40重量部である。

滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、蔗糖脂肪酸エステル、フマル酸ステアリルナトリウムなど

が挙げられる。

着色剤としては、例えば食用黄色 5 号、食用赤色 2 号、食用青色 2 号などの食用色素、食用レーキ色素、三二酸化鉄などが挙げられる。

pH 調整剤としては、クエン酸塩、リン酸塩、炭酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、酢酸塩、アミノ酸塩などが挙げられる。

界面活性剤として、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコールなどが挙げられる。

#### 【0016】

安定化剤としては、例えばトコフェロール、エデト酸四ナトリウム、ニコチン酸アミド、シクロデキストリン類などが挙げられる。

酸味料としては、例えばアスコルビン酸、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸などが挙げられる。

香料としては、例えばメントール、ハッカ油、レモン油、バニリンなどが挙げられる。

流動化剤としては、例えば軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素などが挙げられる。ここで、軽質無水ケイ酸は、含水二酸化ケイ素 ( $\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ) ( $n$  は整数を示す) を主成分とするものであればよく、その具体例として、例えばサイリシア 320 (商品名、富士シリシア化学 (株))、アエロジル 200 (商品名、日本アエロジル (株)) 等が挙げられる。

上記した添加剤は、2 種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

#### 【0017】

本発明の固形製剤におけるインスリン抵抗性改善薬の含量は、例えば本発明の固形製剤 100 重量部に対して、例えば 0.01~100 重量部、好ましくは 1~99 重量部である。

とりわけ、インスリン抵抗性改善薬が塩酸ピオグリタゾンである場合、本発明の固形製剤における塩酸ピオグリタゾンの含量は、例えば本発明の固形製剤 100 重量部に対して、好ましくは 0.01~15 重量部、さらに好ましくは 0.5~10 重量部である。



本発明の固形製剤中における活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）の含量は、例えば本発明の固形製剤100重量部に対して、例えば0.01~100重量部、好ましくは1~99重量部である。

とりわけ、活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）がビグアナイド剤（好ましくは塩酸メトホルミン）である場合、本発明の固形製剤におけるビグアナイド剤（好ましくは塩酸メトホルミン）の含量は、例えば本発明の固形製剤100重量部に対して、好ましくは5~98重量部、さらに好ましくは15~96重量部である。

#### 【0018】

本発明の固形製剤は、インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とを、必要により前記した添加剤とともに、均一に混合あるいは造粒した後均一に混合し、ついで圧縮成形することによって製造することができる。

ここで、混合は、例えばV型混合機、タンブラー混合機などの混合機を、造粒は、例えば、高速撹拌造粒機、流動造粒乾燥機などを用いて行われる。また、圧縮成形は、例えば単発錠剤機、ロータリー式打錠機などを用い、通常5~35 kN/cm<sup>2</sup>の圧力で打錠することにより行われる。

#### 【0019】

上記圧縮成形して得られる成形品を、コーティング基剤によってコーティングすることにより、被覆製剤を製造することもできる。

ここで、コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。

糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタ

ールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）、ロームファルマ社〕、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットL-30D55（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。

#### 【0020】

上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、コーティング添加剤を用いてもよい。

該コーティング添加剤としては、例えば酸化チタン、タルク、三二酸化鉄などの遮光剤および／または着色剤；ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、ヒマシ油、ポリソルベート類などの可塑剤；クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、アスコルビン酸などの有機酸などが挙げられる。

コーティングは、公知の方法にしたがい、例えばフィルムコーティング装置を用いて行われる。

上記成形品をコーティングすることにより被覆製剤を製造する場合、被覆製剤100重量部に対する成形品の割合は、通常70～99重量部、好ましくは90～98重量部である。

また、本発明の固形製剤には、識別性のためのマークあるいは文字を印刷して

あってもよく、分割用の割線を付してあってもよい。

本発明の固形製剤は、製剤強度などの点から、フィルムコーティングされていることが好ましい。

#### 【0021】

本発明の固形製剤は、硬度が100ないし400Nである固形製剤であることが好ましい。

#### 【0022】

本発明の固形製剤は、インスリン抵抗性改善薬と該インスリン抵抗性改善薬のメジアン径に対するメジアン径の比が0.5ないし10（好ましくは0.9ないし7）である活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とが均一に分散された相を有する固形製剤であることが好ましい。

なお、上記した好適な比は、本発明の固形製剤を製造する際の原料（固形製剤を製造する過程で粉砕することによって得られる粉砕品、賦形剤とともに粉砕することによって得られる混合粉砕品などを含む）として用いられるインスリン抵抗性改善薬および活性成分に適用される。すなわち、上記した好適な比は、本発明の固形製剤を製造する過程、あるいは製造後の固形製剤を保存する過程で変化していてもよい。

#### 【0023】

本発明の固形製剤は、インスリン抵抗性改善薬含量の変動係数（Coefficient of Variation）が6%以下の固形製剤であることが好ましい。変動係数は、好ましくは4%以下である。

ここで、「インスリン抵抗性改善薬含量の変動係数」は、複数の固形製剤間でのインスリン抵抗性改善薬含量の平均値および標準偏差を算出した後、標準偏差を平均値で除して得られる値の百分率（%）である。固形製剤のインスリン抵抗性改善薬含量は、公知の方法（例、液体クロマトグラフ法）により測定することができる。

#### 【0024】

本発明の固形製剤は、試験液としてpH2.0の塩酸・塩化カリウム緩衝液を用いて37℃、毎分50回転のパドル法による溶出試験を行った際に、30分後に70%以

上のインスリン抵抗性改善薬を溶出する固形製剤であることが好ましい。

ここで、溶出試験は、日本薬局方第14改正に記載の方法にしたがって行われる。また、試験液として用いられる「pH2.0の塩酸・塩化カリウム緩衝液」は、公知の方法にしたがって調製することができる。なお、試験液として用いられる塩酸・塩化カリウム緩衝液の使用量は、通常900mLである。

#### 【0025】

本発明の固形製剤は、哺乳動物（例、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、サル、ヒトなど）に対して、経口的あるいは非経口的に安全に投与することができる。

本発明の固形製剤および該固形製剤中の各成分（例、塩酸ピオグリタゾンなどのインスリン抵抗性改善薬）は、例えば糖尿病（例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病等）、高脂血症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症等）、耐糖能不全[IGT (Impaired Glucose Tolerance)]、糖尿病性合併症[例、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症（例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症等）、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害等]、肥満、骨粗鬆症、悪液質（例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質）、脂肪肝、高血圧、多嚢胞性卵巣症候群、腎臓疾患（例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患等）、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害（例、脳梗塞、脳卒中）、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、代謝不全症候群(Dysmetabolic syndrome)、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、腫瘍（例、白血病、乳癌、前立腺癌、皮膚癌等）、過敏性腸症候群、急性または慢性下痢、炎症性疾患[例、アルツハイマー病、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術外傷後の炎症、腫脹の緩解、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎（非アルコール性脂肪性肝炎を含む）、肺炎、脾炎、炎症性大腸疾患、潰瘍性大腸炎等]、内臓肥満症候群、動脈硬化症（例、アテローム性動脈

硬化症等)などの予防・治療剤として有用である。

本発明の固形製剤および該固形製剤中の各成分(例、塩酸ピオグリタゾンなどのインスリン抵抗性改善薬)は、上記した各種疾患の2次予防(例、心筋梗塞などの心血管イベントの2次予防)および進展抑制(例、耐糖能不全から糖尿病への進展抑制、糖尿病患者における動脈硬化進展抑制)にも有用である。

#### 【0026】

本発明の固形製剤の投与量は、該固形製剤に含まれるインスリン抵抗性改善薬および活性成分(インスリン抵抗性改善薬を除く)としての有効量であればよい。

ここで、インスリン抵抗性改善薬の有効量は、例えば成人(体重60kg)1人あたり、通常0.01~500mg/日、好ましくは0.1~100mg/日である。

とりわけ、インスリン抵抗性改善薬が塩酸ピオグリタゾンである場合、塩酸ピオグリタゾンの有効量は、成人(体重60kg)1人あたり、通常7.5~60mg/日、好ましくは15~60mg/日である。

また、インスリン抵抗性改善薬がマレイン塩ロシグリタゾンである場合、マレイン塩ロシグリタゾンの有効量は、成人(体重60kg)1人あたり、通常1~12mg/日、好ましくは2~8mg/日である。

活性成分(インスリン抵抗性改善薬を除く)の有効量は、例えば成人(体重60kg)1人あたり、通常0.01~10000mg/日、好ましくは0.1~5000mg/日である。

とりわけ、活性成分がビグアナイド剤(好ましくは塩酸メトホルミン)である場合、ビグアナイド剤(好ましくは塩酸メトホルミン)の有効量は、成人(体重60kg)1人あたり、通常125~2550mg/日、好ましくは250~2550mg/日である。

本発明の固形製剤の前記哺乳動物への1日あたりの投与回数は、好ましくは1日1ないし2回、さらに好ましくは1日1回である。とりわけ、本発明の固形製剤は、哺乳動物に対し、朝食前に1回投与されることが好ましい。

#### 【0027】

本発明の固形製剤は、糖尿病治療薬、糖尿病性合併症治療薬、高脂血症治療薬

、降圧剤、抗肥満薬、利尿薬、抗血栓薬などから選ばれる1種以上の薬剤（以下、併用薬剤と略記することがある）と組み合わせて用いてもよい。これら併用薬剤としては、前記活性成分として例示したものが用いられる。本発明の固形製剤および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。また、本発明の固形製剤および併用薬剤を、これらを含む単一の製剤として投与対象に投与してもよい。

併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の固形製剤と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、固形製剤1重量部に対し、併用薬剤を0.01ないし100重量部用いればよい。

このように、併用薬剤を用いることにより、1) 本発明の固形製剤または併用薬剤の作用の増強効果（薬剤作用の相乗効果）、2) 本発明の固形製剤または併用薬剤の投与量の低減効果（単独投与時と比較した場合の薬剤投与量の低減効果）、3) 本発明の固形製剤または併用薬剤の二次的な作用の低減効果などの優れた効果が得られる。

#### 【0028】

##### 【発明の実施の形態】

以下に実施例、比較例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

なお、以下の実施例および比較例中、メジアン径は、Helos & Rodos（商品名、Sympatec社製）により測定した。また、実施例において、ステアリン酸マグネシウムとしては、日本薬局方第14改正適合品を用いた。

#### 【0029】

##### 【実施例】

##### 実施例1

塩酸メトフォルミン（メジアン径：29  $\mu\text{m}$ ）267.6 g、塩酸ピオグリタゾン（メジアン径：13  $\mu\text{m}$ ）8.7 gおよびコーンスターチ4.2 gを流動造粒乾燥機（パウレック社製、LAB-1型）に仕込み、ポリビニルピロリドン1

9.5 gを含む精製水195 gを噴霧しながら造粒し、乾燥工程を経て造粒物を得た。

得られる造粒物に、結晶セルロース18.87 g、クロスカルメロースナトリウム16.85 gおよびステアリン酸マグネシウム1.35 gを加えて混合した。

得られる混合末を打錠機（菊水製作所製、コレクト12HUK）（錠剤サイズ：長径13.5 mm×短径8.5 mm、圧縮圧：9.6 kN/cm<sup>2</sup>）を用いて打錠し、1錠当たり630 mgの錠剤を得た。

#### 実施例 2

塩酸メトフォルミン（メジアン径：29 μm）2283.1 g、塩酸ピオグリタゾン（メジアン径：13 μm）75.5 g、サイリシア320（商品名、富士シリシア化学（株））1.4 gおよび結晶セルロース85.7 gを流動造粒乾燥機（パウレック社製、FD-3SN型）に仕込み、ポリビニルピロリドン150.7 gを含む精製水1507 gを噴霧しながら造粒し、乾燥工程を経て造粒物を得た。

得られる造粒物に、結晶セルロース170 g、クロスカルメロースナトリウム137.8 gおよびステアリン酸マグネシウム9.1 gを加えて混合した。

得られる混合末を打錠機（菊水製作所製、コレクト12HUK）（錠剤サイズ：長径13.5 mm×短径8.5 mm、圧縮圧：9.6 kN/cm<sup>2</sup>）を用いて打錠し、1錠当たり638 mgの錠剤を得た。

得られる錠剤1200 gをフィルムコーティング装置（ハイコーター30、パウレック社製）に投入し、コーティング液を入口温度80℃、2.0 g/minで噴霧することによってコーティングを行い、1錠当たり657 mgのフィルムコーティング錠を得た。なお、コーティング液としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース22.0 g、マクロゴール6000 4.2 g、酸化チタン4.2 gおよびタルク4.2 gを分散させた精製水446 gを用いた。

【0030】

#### 実施例 3

塩酸メトフォルミン（メジアン径：29 μm）2318.2 g、塩酸ピオグリ

タゾン（メジアン径：13  $\mu$ m）45.1 g、サイリシア320（商品名、富士シリシア化学（株））1.4 g および結晶セルロース86.4 gを流動造粒乾燥機（パウレック社製、FD-3SN型）に仕込み、ポリビニルピロリドン150 gを含む精製水1500 gを噴霧しながら造粒し、乾燥工程を経て造粒物を得た。

得られる造粒物に、結晶セルロース170 g、クロスカルメロースナトリウム138.2 g およびステアリン酸マグネシウム9.0 gを加えて混合した。

得られる混合末を打錠機（菊水製作所製、コレクト12HUK）（錠剤サイズ：長径17.5 mm×短径9.5 mm、圧縮圧：11 kN/cm<sup>2</sup>）を用いて打錠し、1錠当たり1070 mgの錠剤を得た。

得られる錠剤1200 gをフィルムコーティング装置（ハイコーター30、パウレック社製）に投入し、コーティング液を入口温度80℃、2.0 g/minで噴霧することによってコーティングを行い、1錠当たり1100 mgのフィルムコーティング錠を得た。なお、コーティング液としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース20.7 g、マクロゴール6000 4.0 g、酸化チタン4.0 g およびタルク4.0 gを分散させた精製水327 gを用いた。

#### 実施例 4

塩酸メトフォルミン（メジアン径：29  $\mu$ m）2325.6 g、塩酸ピオグリタゾン（メジアン径：13  $\mu$ m）38.4 g、サイリシア320（商品名、富士シリシア化学（株）製）1.4 g および結晶セルロース88.1 gを流動造粒乾燥機（パウレック社製、FD-3SN型）に仕込み、ポリビニルピロリドン149.1 gを含む精製水1491 gを噴霧しながら造粒し、乾燥工程を経て造粒物を得た。

得られる造粒物に、結晶セルロース170 g、クロスカルメロースナトリウム137.1 g およびステアリン酸マグネシウム8.8 gを加えて混合した。

得られる混合末を打錠機（菊水製作所製、コレクト12HUK）（錠剤サイズ：長径20.0 mm×短径10.0 mm、圧縮圧：11 kN/cm<sup>2</sup>）を用いて打錠し、1錠当たり1255 mgの錠剤を得た。

得られる錠剤1200 gをフィルムコーティング装置（ハイコーター30、パ



ウレック社製)に投入し、コーティング液を入口温度80℃、2.0g/minで噴霧することによってコーティングを行い、1錠当たり1290mgのフィルムコーティング錠を得た。なお、コーティング液としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース20.8g、マクロゴール6000 3.9g、酸化チタン3.9gおよびタルク3.9gを分散させた精製水325gを用いた。

### 【0031】

#### 比較例1

塩酸メトフォルミン(メジアン径:29 $\mu$ m)を塩酸メトフォルミン(メジアン径:238 $\mu$ m)に置きかえる以外は実施例1と同様にして錠剤を得た。

### 【0032】

#### 試験例1

前述の実施例および比較例で得られた錠剤について、塩酸ピオグリタゾンおよび塩酸メトフォルミンの変動係数(%)を求めることにより、これら薬物の含量均一性を評価した。

すなわち、錠剤中の塩酸ピオグリタゾンおよび塩酸メトフォルミンの含量を液体クロマトグラフ法で測定し、3錠の平均値および標準偏差を求めた後、標準偏差を平均値で除した値の百分率を算出した。結果を表1に示す。

【表1】 塩酸ピオグリタゾンおよび塩酸メトフォルミンの変動係数(%)

	塩酸ピオグリタゾン	塩酸メトフォルミン
実施例1	3.5	0.8
実施例2	0.5	0.3
実施例3	1.1	0.7
比較例1	7.6	1.2

表1に示したように、本発明の固形製剤における塩酸ピオグリタゾンおよび塩酸メトフォルミンの変動係数は小さかった。すなわち、本発明の固形製剤は、優れた薬物含量均一性を示した。

### 【0033】

#### 試験例2

前述の実施例および比較例で得られた錠剤について、長径方向の錠剤硬度を錠剤硬度計（富山産業（株）製）を用いて測定した。結果は3錠の平均値で示した。結果を表2に示す。

〔表2〕錠剤硬度（N）

錠剤硬度（N）	
実施例1	181
実施例2	210
実施例3	250
比較例1	80

表1に示したように、本発明の固形製剤は、優れた錠剤硬度を有していた。

#### 試験例3

実施例2および実施例3で得られた錠剤について、塩酸・塩化カリウム緩衝液（37℃、pH2.0）900mLを用いたパドル法（50rpm）により、塩酸ピオグリタゾンの溶出性を評価した。結果を表3に示す。

〔表3〕塩酸ピオグリタゾンの溶出率（%）

時間	15分	30分	45分	60分
実施例2	85.6	95.8	98.5	99.5
実施例3	83.1	94.1	97.7	98.6

表3に示したように、本発明の固形製剤は、優れた塩酸ピオグリタゾン溶出性を示した。

#### 【0034】

##### 【発明の効果】

本発明の固形製剤は、糖尿病治療薬などとして有用であり、インスリン抵抗性改善薬の含量均一性、製剤硬度、溶出性などの製剤特性において優れる。

さらに、本発明の固形製剤は、簡便な方法によって容易に製造することができる。

【書類名】要約書

【要約】

【課題】糖尿病治療薬などとして有用な、インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とを含有する固形製剤を提供する。

【解決手段】インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とが均一に分散された相を有する、硬度が100ないし400Nである固形製剤。

【選択図】なし

特願 2002-294045

出願人履歴情報

識別番号

[000002934]

1. 変更年月日

1992年 1月22日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

氏 名

武田薬品工業株式会社